

© ВЕРЕМЧУК О.А., МОИСЕЕВ Д.В., 2015

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ НАСТОЙКИ ВЕРЕСКА ОБЫКНОВЕННОГО

ВЕРЕМЧУК О.А., МОИСЕЕВ Д.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Изучение параметров токсичности является одним из требований для доказательства безопасности лекарственного средства и его регистрации. Допуск лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе к промышленному производству и медицинскому применению осуществляется на тех же основаниях, что и для синтетических лекарственных средств.

Целью настоящего исследования являлась оценка параметров острой и подострой токсичности настойки побегов вереска обыкновенного.

Материал и методы. Объектом исследования служила настойка побегов вереска обыкновенного. Исследование острой и подострой токсичности проводили на лабораторных животных (крысах и мышах) в соответствии с общими рекомендациями. В работе соблюдены требования гуманного обращения с животными. Результаты. Было показано, что настойка побегов вереска обыкновенного способна вызвать гибель 50% животных в дозе свыше 13000 мг/кг. При длительном приеме внутрь (в течение месяца) она не вызывает статистически значимых ($p > 0,05$) сдвигов в гематологических и биохимических показателях, не оказывает негативного влияния на общее состояние и здоровье животных. При приеме в максимальной дозе (160 мг/кг) способна проявлять адаптогенную активность.

Заключение. На основании проведенных исследований настойку побегов вереска обыкновенного можно отнести к VI классу опасности в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD). При приеме внутрь в течение месяца в терапевтических дозах настойка побегов вереска обыкновенного не вызывает токсических явлений у лабораторных животных.

Ключевые слова: острая токсичность, подострая токсичность, вереск обыкновенный, настойка.

Abstract.

The investigation of toxicity is one of the requirements for giving evidence of safety of the drug and for its marketing authorization. The admission of plant raw materials and drugs of plant origin to industrial production and medicinal usage is made on the same basis as for synthetic drugs.

Objectives. To evaluate the parameters of acute and subchronic toxicity of common heather shoots tincture.

Material and methods. Common heather shoots tincture was the object of the study. The investigation of acute and subchronic toxicity was carried out using laboratory animals (rats and mice), in accordance with the general recommendations. The requirements of humane treatment of animals were met in this work.

Results. It has been revealed, that common heather shoots tincture was able to cause death in 50% of animals in a dose of 13308,5 mg/kg. It did not cause any statistically significant ($p > 0,05$) changes in hematological and biochemical indices and had no negative impact on the general condition and health of the animals while long-term oral administration (during one month). In the maximum dose (160 mg/kg) it could exhibit an adaptogenic activity.

Conclusion. On the basis of the conducted study common heather shoots tincture can be classified as the Class VI of danger, according to the modified classification of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). When administered orally during one month in the therapeutic doses common heather shoots tincture does not cause any toxic effects in laboratory animals.

Key words: acute toxicity, subchronic toxicity, common heather, tincture.

Лекарственные средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ перед синтетическими [1]. В первую очередь это ка-

сается низкой вероятности возникновения побочных эффектов при длительном применении. Однако предоставление потребителю гарантий

безопасности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе может быть осуществлено только при соблюдении схемы их фармацевтической разработки. В настоящее время в Республике Беларусь активно разрабатывается и внедряется система Надлежащих практик (GxP), в том числе касающихся производства фитопрепаратов. На сегодняшний день для регистрации лекарственного средства растительного происхождения необходимо провести комплекс исследований, включающих доклинические и клинические испытания [2, 3]. Целью настоящего исследования являлась оценка параметров острой и подострой токсичности настойки побегов вереска обыкновенного.

Материал и методы

Объектом исследования служила настойка побегов вереска обыкновенного, которую получали методом мацерации. Для этого высушенное и измельченное (размер частиц 750 мкм) сырье заливали спиртом этиловым 60% (об/об) в соотношении 1:10 и настаивали в течение семи дней с периодическим перемешиванием. Полученную вытяжку сливали, сырье отжимали, промывали небольшим количеством экстрагента и снова отжимали. Вытяжки объединяли и фильтровали через бумажный фильтр. Полученную настойку доводили до необходимого объема экстрагентом [4]. Далее устанавливали содержание суммы флавоноидов в настойке, которое составило $2,26 \pm 0,04$ мг/мл. Сухой остаток настойки побегов вереска обыкновенного, полученный после удаления спирта, диспергировали в воде очищенной и полученную суспензию (далее исследуемая суспензия) вводили лабораторным животным в необходимом количестве.

В эксперименте использовали здоровых половозрелых беспородных мышей и крыс обоего пола, которые были воспроизведены в виварии УО «ВГМУ» из маточного поголовья, полученного из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл., Всеволожский р-н). Содержание животных и постановка эксперимента проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями [5, 6]. В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными [7, 8].

Острая токсичность

Для определения острой токсичности формировали следующие группы животных:

четыре исследуемые (животным однократно внутрижелудочно вводили исследуемую суспензию в дозах 925, 1850, 3700 и 7400 мг на один кг массы животного) и одна контрольная (животные получали эквивалентный объем воды очищенной). В первый день после введения мыши находились под непрерывным наблюдением. Общая продолжительность исследования составила 14 дней. В ходе эксперимента оценивали показатели общего действия и токсичности, такие как 14-суточная летальность, общее состояние и поведение, возбудимость, спонтанная двигательная активность животных, динамика массы тела, мышечный тонус, нарушения позы и координации движений, реакция на звуковой стимул. Значение дозы, вызывающей гибель 50% животных (LD50), рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона [9]. На пятнадцатые сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации под местной анестезией шейной области. У декапитированных животных извлекали внутренние органы и проводили их макроскопическое исследование, которое включало описание внешнего вида, размера и консистенции.

Подострая токсичность

Для определения параметров подострой токсичности формировали следующие группы животных: три исследуемые (животным ежедневно внутрижелудочно вводили исследуемую суспензию в дозах 40, 80 и 160 мг на один кг массы животного), одна контрольная (животные получали эквивалентный объем воды очищенной) и одна интактная (с животными не проводили никаких манипуляций, содержали на стандартном рационе). Общая продолжительность исследования составила 28 дней. На протяжении эксперимента определяли динамику массы тела животных и оценивали их состояние. На 28-ые сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации и проводили соответствующие гравиметрические, гематологические, биохимические и морфологические тесты [10, 11, 12].

Поведенческую активность животных изучали при помощи стандартного теста «Открытое поле» [11]. Устанавливали общую горизонтальную и общую вертикальную двигательную активность, частоту груминга и частоту дефекации (косвенный индекс эмоциональной активности животных). Общая горизонтальная активность – общее расстояние, которое животное преодолело за период нахождения в установке.

Общая вертикальная активность – общее количество стоек в вертикальном положении. Дефекации оценивали путем подсчета количества фекальных болюсов. Данные обрабатывали при помощи компьютерной программы Smart.

Гематологические показатели (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, цветовой показатель, количество лейкоцитов) определяли при помощи общепринятых унифицированных методов [10].

Биохимические показатели (активность аланинаминотрансферазы (АлАт), аспаратаминотрансферазы (АсАт); концентрации общего белка, холестерина, мочевины, общего билирубина) определяли при помощи диагностических наборов фирмы НТПК «Анализ Х» (Республика Беларусь).

Для проведения микроскопического исследования были использованы следующие органы: легкие, сердце, печень, селезенка, почки, желудок, тонкий кишечник. Срезы внутренних органов, подготовленные соответствующим образом, фиксировали на предметных стеклах, затем окрашивали гематоксилином и эозином [13]. Исследование окрашенных препаратов проводили на микроскопе Leica PFC 295 (Германия) при собственном увеличении объектива $\times 40$ и увеличении окуляра $\times 7$.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica Advanced 10.0, аналитического пакета программ Excel. Достоверность различий выборок оценивали методами параметрического анализа по критериям t-Стьюдента. Уровень статистической значимости различий принимали равным 5% ($p=0,05$) [14].

Результаты

Острая токсичность, как правило, представляет собой нежелательные реакции, воз-

никающие непосредственно после введения дозы вещества однократно или многократно в течение 24 часов. Основным параметром, характеризующим токсичность веществ, является доза, вызывающая гибель у 50% животных (LD50). Данный параметр позволяет отнести лекарственное средство к тому или иному классу токсичности и в дальнейшем рассчитать его терапевтический диапазон при применении [5].

При введении исследуемой суспензии в дозе 7400 мг/кг на вторые сутки погибло 2 самки и 1 самец; в дозе 3700 мг/кг погибло 2 самки и 1 самец; в дозе 1850 мг/кг – 1 самец. Результаты учета 14-дневной летальности мышей обоего пола представлены в таблице 1.

Для получения значения LD50 по методу Литчфилда и Уилкоксона рассчитывали отношение числа погибших животных к общему числу животных в группе. В результате проведенных расчетов LD50 для настойки побегов вереска обыкновенного составила 13310 мг/кг массы тела, что позволяет отнести ее к VI классу опасности, согласно рекомендациям Надлежащей лабораторной практики [5].

Изменение массы тела лабораторных животных в процессе изучения токсичности является важным показателем, отражающим их общее состояние. Снижение массы тела на протяжении эксперимента может свидетельствовать о системном токсическом воздействии изучаемого лекарственного средства на организм. В таблице 2 представлена динамика массы тела мышей обоего пола после однократного внутривентрального введения исследуемой суспензии.

При интрагастральном введении исследуемой суспензии в разных дозах, в т.ч. и максимально возможной, в исследуемых группах мышей статистически значимого изменения массы тела не наблюдалось. При этом мыши

Таблица 1 – Летальность мышей обоего пола в течение четырнадцати суток при изучении острой токсичности

Дозы, мг/кг	Самцы/самки	
	Количество выживших животных	Количество погибших животных
925	10/10	0/0
1850	9/10	1/0
3700	9/8	1/2
7400	4/3	1/2
Вода очищенная	9/10	0/0

Таблица 2 – Динамика массы тела мышей (М)* контрольной и исследуемых групп

Группа животных		М ₁ , г	М ₂ , г	М ₃ , г
Контроль	самцы, n=9	26,7±2,9	26,2±3,4	26,7±2,4
	самки, n=10	25,8±6,6	28,5±5,8	28,2±3,5
925 мг/кг	самцы, n=10	27,0±5,1	27,3±2,9	31,9±4,9
	самки, n=10	28,2±3,0	25,2±2,7	25,9±4,7
1850 мг/кг	самцы, n=9	26,5±5,0	25,6±5,3	31,0±2,8
	самки, n=10	22,7±2,6	22,1±1,5	22,8±3,5
3700 мг/кг	самцы, n=9	26,5±5,0	25,6±5,3	31,0±2,8
	самки, n=8	22,7±2,6	22,1±1,5	22,8±3,5
7400 мг/кг	самцы, n=4	32,3±7,0	29,2±4,8	29,5±5,5
	самки, n=3	27,1±4,2	24,8±3,2	25,4±1,7

Примечание: * - результаты представлены в виде $\bar{x}_{\text{ср.}} \pm \Delta x_{\text{ср.}}$, где $\bar{x}_{\text{ср.}}$ – среднее значение; $\Delta x_{\text{ср.}}$ – полуширина доверительного интервала при $p=0,05$.

Таблица 3 – Динамика массы тела крыс обоего пола в эксперименте по изучению подострой токсичности

Пол животных	Период взвешивания	Контроль	Интактные	Доза исследуемой суспензии, мг/кг		
				40	80	160
Самцы	М1	338±43	262±24	231±17	303±16	249±43
	М2	366±73	262±44	251±16	331±21	278±43
	М3	364±72	286±18	266±14	351±24	293±32
	М4	356±64	284±9	271±17	365±25	328±30
Самки	М1	233±11	228±40	245±17	245±17	228±29
	М2	230±30	227±49	267±12	267±12	236±27
	М3	242±17	251±30	284±12	284±12	250±22
	М4	245±40	248±43	26±14	289±14	265±30

охотно и в обычном количестве поедали корм и пили воду.

Вскрытие мышей исследуемых групп на пятнадцатые сутки, а также мышей, погибших в процессе эксперимента, не показало видимых изменений в тканях легких, сердца, печени, желчного пузыря, селезенки и почек. Внутренние органы имели характерный цвет и обычную консистенцию. Желудок и кишечник содержали остатки корма.

Изучение параметров подострой токсичности проводится с целью оценки влияния лекарственного средства при длительном применении на организм и выполняется для нескольких доз: максимальная должна вызывать интоксикацию или частичную гибель животных, а минимальная должна оказывать терапевтический эффект [5]. В нашем случае минимальная доза, оказывающая токсический эффект, значительно превышала терапевтическую, поэтому исследование проводили только в диапазоне доз, проявляющих фармакологический эффект.

В таблице 3 представлены результаты оценки динамики массы тела крыс обоего пола при изучении подострой токсичности настоек побегов вереска обыкновенного.

В ходе эксперимента масса тела крыс постепенно увеличивалась. Прирост массы в среднем составил 55 г для самцов и 39 г для самок. Статистически достоверных отличий между увеличением массы тела крыс обоего пола в исследуемых, интактной и контрольной группах не обнаружено ($p>0,05$). Результаты изучения поведенческой активности животных в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 4.

В ходе исследования было выявлено, что горизонтальная активность интактных животных обоего пола была выше в 1,7-2,5 раза по сравнению с животными контрольной группы. Это отличие является статистически значимым и может свидетельствовать о том, что манипуляции, проводимые с животными, вызывают стресс. При этом нужно отметить, что горизонтальная активность животных,

Таблица 4 – Поведенческая активность крыс обоего пола

Показатель		Горизонтальная активность, м		Вертикальная активность		Груминг		Число дефекаций	
Группа животных		Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Контроль		15,0±1,1	20,5±0,9	7,8±0,6	6,2±0,6	0,2±0,06	0,2±0,04	3,4±0,19	2,6±0,40
Интактные		37,5±1,7*	35,6±1,4*	9,0±0,4	10,0±0,5	0,4±0,10	0,2±0,06	0,6±0,16*	-
Настойка побегов вереска обыкновенного									
Доза, мг/кг	40	33,8±0,9*	42,2±0,6*	6,5±0,2*	7,8±0,2	1,2±0,08	0,9±0,05	2,1±0,16	0,6±0,08
	80	41,3±0,6*	49,1±0,8*	7,5±0,3	8,9±0,3	0,5±0,04	0,6±0,05	1,7±0,14	1,1±0,12
	160	39,5±1,3*	32,0±0,8	7,3±0,3	7,0±0,3	1,4±0,11	0,9±0,07	2,4±0,17	0,3±0,03

Примечание: * - результаты статистически значимо отличаются от контрольной группы ($p < 0,05$). Прочерк означает отсутствие изучаемого признака.

получавших исследуемую суспензию, статистически значимо не отличалась от интактной группы. Похожая картина наблюдалась и в отношении такого показателя, как число дефекаций. У животных контрольной группы данный показатель был выше, чем у животных интактной и исследуемых групп. Таким образом, можно предположить, что настойка вереска обыкновенного может оказывать адаптогенное и антистрессорное действие.

В таблице 5 и на рисунках 1, 2 представлены гематологические и биохимические показатели крови крыс исследуемых, интактной и контрольной групп.

Гематологические и биохимические показатели крыс в исследуемых группах статистически значимо не отличались от аналогичных показателей крыс в контрольной

и интактной группах, кроме концентрации мочевины у крыс, получавших исследуемую суспензию в средней и максимальной дозе. Статистически значимое снижение уровня мочевины у самцов и самок в указанных группах не выходило за пределы средних показателей здоровых животных. Аналогичная картина наблюдалась в случае повышении уровня общего билирубина у самцов и самок при приеме исследуемой суспензии в максимальной дозе. При гистологическом исследовании печени животных из данной группы патологических изменений выявлено не было.

После вскрытия животных проводили макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов. Относительная масса внутренних органов крыс исследуемых групп существенно не отличались от относительной

Таблица 5 – Гематологические показатели крови крыс

Показатель	Пол животных	Контроль	Интактные	Доза исследуемой суспензии, мг/кг		
				40	80	160
Концентрация гемоглобина, г/л, n=10	Самцы	153,5±29,2	145,1±35,3	143,3±11,2	126,9±17,3	151,4±26,5
	Самки	142,3±40,8	151,3±16,0	154,2±11,0	127,1±16,2	143,6±16,6
Количество эритроцитов, $10^{12}/л$, n=3	Самцы	5,1±3,6	6,7±2,1	7,9±2,5	7,1±1,6	6,2±1,3
	Самки	6,6±2,2	6,4±0,8	6,9±1,5	7,5±1,3	7,6±1,0
Цветовой показатель, n=3	Самцы	0,77±0,52	0,59±0,22	0,50±0,16	0,40±0,14	0,63±0,47
	Самки	0,53±0,36	0,64±0,23	0,58±0,08	0,37±0,23	0,55±0,10
Количество лейкоцитов, $10^9/л$, n=3	Самцы	9,7±4,4	10,7±4,2	8,0±3,2	12,9±4,9	13,3±5,9
	Самки	8,0±4,6	11,8±3,9	6,7±2,5	13,4±4,5	15,9±2,2

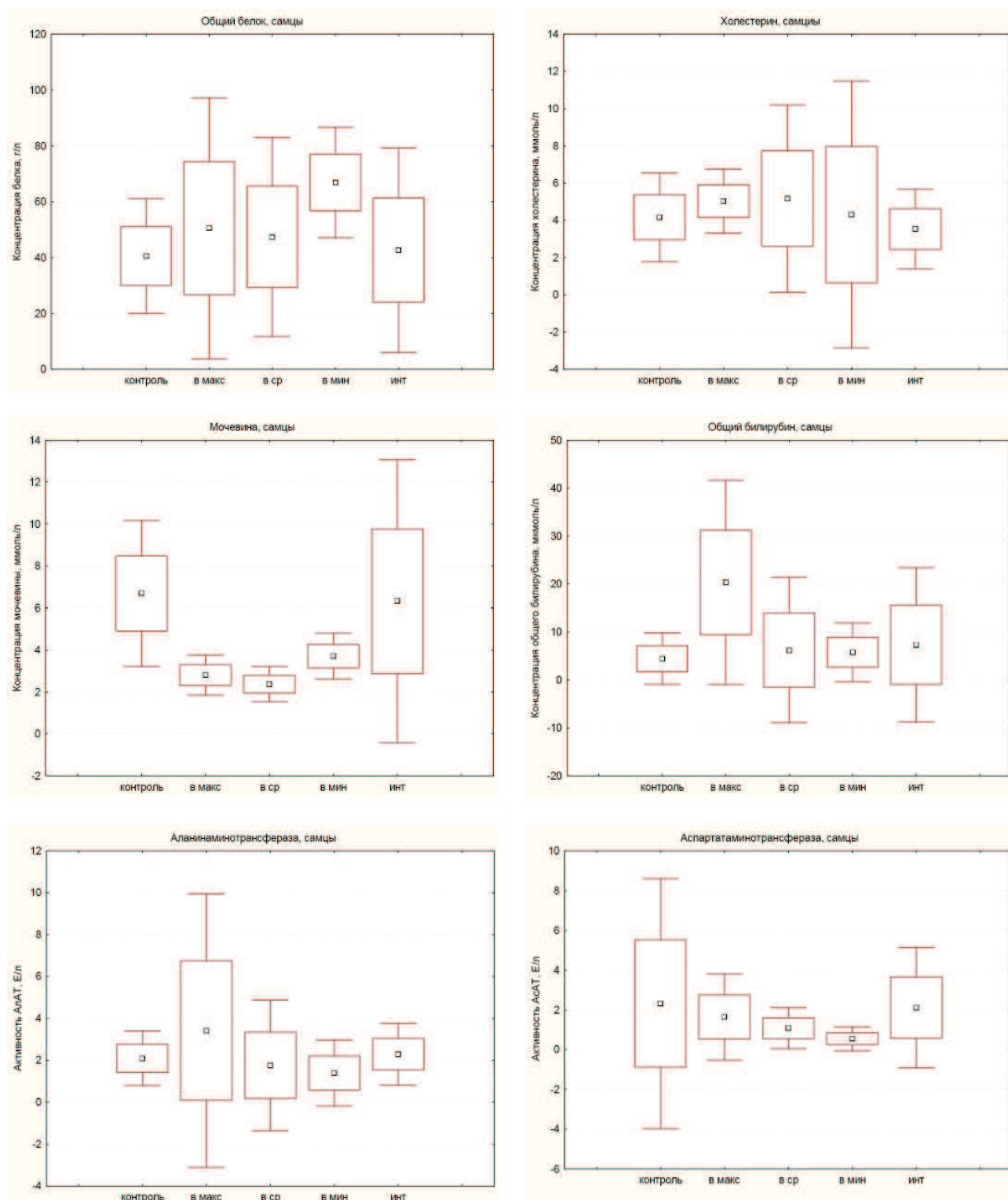


Рисунок 1 – Биохимические показатели крови самцов крыс исследуемых, интактной и контрольной групп: в макс – максимальная доза исследуемой суспензии, 160 мг/кг; в ср – средняя доза исследуемой суспензии, 80 мг/кг; в мин – минимальная доза исследуемой суспензии, 40 мг/кг.

массы внутренних органов крыс интактной и контрольной группы. При макроскопическом исследовании внутренних органов и тканей животных отклонений от нормы выявлено не

было. При рассмотрении препаратов внутренних органов было установлено следующее.

Ткань легких без узловых образований, спаяк и кровоизлияний. Явление ателектаза

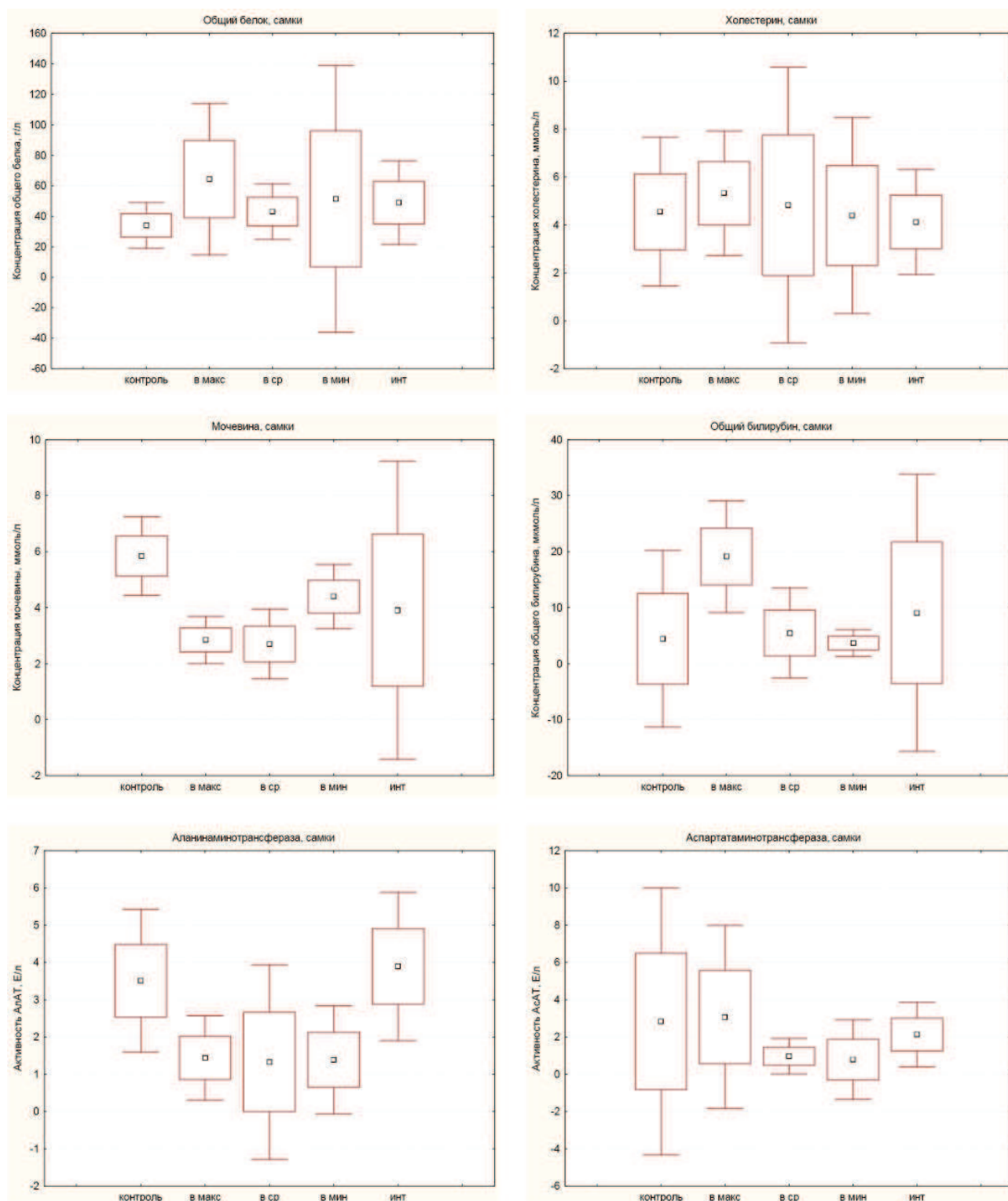


Рисунок 2 – Биохимические показатели крови самок крыс исследуемых, интактной и контрольной групп: в макс – максимальная доза исследуемой суспензии, 160 мг/кг; в ср – средняя доза исследуемой суспензии, 80 мг/кг; в мин – минимальная доза исследуемой суспензии, 40 мг/кг.

отсутствует: альвеолы округлой или овальной формы, выстланы эпителием, просветы альвеол свободны. Межальвеолярные перегородки без утолщений, капилляры альвеол не расши-

рены. Явление респираторного дистресс-синдрома не выявлено.

Структура миокарда сохранена, кардиомиоциты и строма без особенностей. Видны

ядра. Сосуды микроциркуляторного русла не расширены. Явление внутрисосудистого сладжа не зафиксировано.

Желудок. Явление кишечной метаплазии отсутствует. Структура поверхностного железистого эпителия хорошо сохранена, апикальная часть клеток слабо эозинофильная, гомогенная, ядра умеренно базофильны. Желудочные ямки хорошо выражены, заполнены светло-розовым гомогенным секретом. Собственные железы обычной конфигурации, структура их эпителия не изменена. Слои мышечной пластинки слизистой оболочки сохранены, структура мышечных клеток не изменена. Сосуды во всех слоях стенки не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не зафиксировано.

Тонкий кишечник. Слои хорошо различимы, ворсинки имеют достаточную высоту, покрыты однослойным призматическим эпителием, структура клеток сохранена. Бокаловидные клетки отсутствуют. Отторжение и разрушение ворсинок не выявлено. Сосуды не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не зафиксировано.

Печень. Структура печени не изменена. Четко видны дольки полигональной формы. Печеночные балки не нарушены. Гепатоциты с округлыми или овальными ядрами, умеренно базофильной окраски. Цитоплазма гомогенна. Сосуды не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не выявлено. Структура триад не изменена.

Структура селезенки имеет обычный вид. Хорошо просматриваются узлы. Соотношение стромы и паренхимы в норме. Капсула не утолщена. Фолликулы средних и мелких размеров со светлыми реактивными центрами. Структура ретикулярной стромы сохранена. Явление сладжа отсутствует.

Структура коркового и мозгового слоев почек хорошо сохранена. Многочисленные клубочки расположены равномерно, имеют обычный размер. Просветы извитых и прямых канальцев свободны. Тубулопатия не зафиксирована. Сосуды не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не выявлено.

Обсуждение

В контрольной группе мышей при определении острой токсичности настойки побегов вереска обыкновенного выжили все

животные. Для них наблюдалась общая картина: сразу после введения – беспокойство и усиленное «умывание», в первые часы – незначительная заторможенность животных и снижение потребления корма. В последующем все животные были активны, подвижны, с нормальной координацией движений, стандартной реакцией на внешние раздражители, обычной частотой и глубиной дыхательных движений, нормальной частотой мочеиспускания и дефекации, с хорошим аппетитом и нормальным внешним видом. Для погибших животных картина интоксикации была следующей: сразу после введения – беспокойство и усиленное «умывание», в первые часы – незначительная заторможенность животных и снижение потребления корма, затем полный отказ от пищи, лежачее положение, дыхание по типу Куссмауля. Данные симптомы возникали при приеме достаточно высоких доз, как минимум в 10 раз превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу.

В течение периода изучения подострой токсичности летальность среди животных обоего пола, получавших различные дозы исследуемой суспензии, отсутствовала. В контрольной группе также выжили все животные. Крысы охотно и в обычном количестве поедали корм и пили воду (в соответствии со своей весовой категорией). Существенных различий в потреблении животными исследуемых, интактной и контрольной групп корма и воды не обнаружено. Общее состояние и вегетативный статус крыс исследуемых групп на протяжении проведения эксперимента не изменялись и не отличались от аналогичных показателей крыс интактной и контрольной группы. Все животные не агрессивны, подвижны, активны. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Отечности и гиперемии слизистых оболочек не наблюдалось. Все животные имели сплошной волосяной покров, гладкую блестящую шерсть и сохраненные зубы. Деформации или отека конечностей не выявлено. Наружные половые органы самцов развиты нормально. Молочные железы самок на ощупь без уплотнений, выделения из сосков отсутствовали. Яичники и семенники без видимых изменений. В целом, гистологическая структура внутренних органов крыс исследуемых групп не отличалась от гистологической структуры внутренних органов крыс контрольной и интактной групп.

пы. Таким образом, настойка побегов вереска обыкновенного не оказывала токсического действия на нервную, эндокринную, дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, мочевыделительную и половую системы, не вызывала патологических сдвигов биохимических показателей и кроветворения в подостром эксперименте.

Заключение

На основании проведенных исследований настойку побегов вереска обыкновенного можно отнести к VI классу опасности. Величина дозы, вызывающей гибель 50% животных, рассчитанная по методу пробит-анализа, составила 13310 мг/кг массы тела животного.

При приеме внутрь в течение месяца в терапевтических дозах настойка побегов вереска обыкновенного не вызывает токсических явлений у лабораторных животных, не приводит к нарушению метаболизма и возникновению патологических состояний.

Работа выполнена в рамках договора с БРФФИ от 16 апреля 2013 г. №М13М-090 по теме «Скрининг химического состава и фармакологической активности представителей семейств Вересковые (Ericaceae) и Брусничные (Vacciniaceae) флоры Республики Беларусь».

Литература

1. Philomena, G. Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview / G. Philomena // J. Appl. Pharmaceut. Sci. – 2011. – Vol. 1, N 6. – P. 40-44.
2. Годовальников, Г. В. Современное лекарствоведение / Г. В. Годовальников. – Брест : Брест. тип., 2008. – 516 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых веществ / под общ. ред. члена-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
4. Промышленная технология лекарств : в 2 т. : учеб. для студентов вузов / В. И. Чуешов [и др.]; под общ. ред. проф. В. И. Чуешова. – Харьков : Изд-во НФАУ ; МТК-Книга, 2002. – Т. 2. – 716 с.
5. ТКП 125-2008 (02040). Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика. – Введ. с 28.03.08. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.
6. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.] – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с.
7. Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Official Journal L 358. – 1986 Dec. – P. 1-28.
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes / Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 51 p.
9. Бельский, М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Бельский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Ленинград : Медгиза, 1963. – 146 с.
10. Лабораторные методы исследования в клинике / под. ред. проф. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
11. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. – Киев, 1980. – 47 с.
12. Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Лань, 2001. – 464 с.
13. Кузнецов, С. Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкетаров, В. Л. Горякина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – 374 с.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 08.05.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Веремчук О.А. - аспирант кафедры стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, заведующий кафедрой стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК. E-mail: orlova-oa@mail.ru – Веремчук Оксана Александровна.